

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

POUR LE

N°

252

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcial GOROSTIDI

Né le 3 juillet 1899 à Fontarabie (Espagne)
Interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

SÉROTHÉRAPIE ANTIDIPHTÉRIQUE

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

262

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Marcial GOROSTIDI

Né le 3 juillet 1899 à Fontarabie (Espagne)

Interne des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

SÉROTHÉRAPIE ANTIDIPHTÉRIQUE

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médecine-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique généra les	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE . . Chimie biologique.
 BROCCQ Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . . } Pathologie médicale.
 CLERC }
 DEBRÉ Hygiène.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 DUVOIR Médecine légale.
 ECALLE Obstétrique.
 FIESSINGER . . Pathologie médicale.
 GARNIER . . . Pathologie expérimentale.
 GATELLIER . . Pathologie chirurgicale.
 HARVIER . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOYEUX Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX Anatomie pathologique
 LEVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . . Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU . . Pathologie chirurgicale.
 MERCIER (Fernand) . . . Pharmacologie.
 METZGER . . . Obstétrique.
 MONDOR . . . Pathologie chirurgicale
 MOURE Pathologie chirurgicale
 MULON Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PHILIBERT . . Bactériologie
 QUENU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 REPTERER . . Histologie.
 ZIMMERN . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE . .	} Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . .		MOCQUOT . .	} Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .		PROUST . . .	
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . .	
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE
DE MON FILS JEAN MARTIN
DE MA TANTE MARIA DOLORÈS

A MES PARENTS

AUX MIENS

A MES AMIS

A M. le Professeur LEREBoullet

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Docteur DALCHÉ.
M. le Docteur CAUSSADE.
M. le Professeur LECÈNE.

Externat

M. le Professeur PIERRE DELBET.
M. le Docteur WEILL-HALLÉ.
M. le Docteur SAUVÉ.
M. le Docteur FUNCK-BRENTANO.

Internat

1926. — M. le Professeur AUVRAY.
M. le Docteur RIST.
1927. — M. le Docteur FÉLIX RAMOND.
M. le Docteur WEILL-HALLÉ.
1928. — M. le Docteur LÉVY-SOLAL.
1929. — M. le Docteur WEILL-HALLÉ.

A NOTRE MAITRE
le Docteur WEILL-HALLÉ

Hommage de gratitude.

AVANT-PROPOS

Deux faits dominant en ce moment l'étude de la diphtérie. D'une part, les espoirs immenses suscités par la découverte de l'anatoxine de G. Ramon, d'autre part, une mortalité plus élevée attribuée à l'infection du bacille de Kloehs-Lœffer et tandis que les uns annoncent comme prochaine la disparition de cette terrible maladie, d'autres envisagent le moment où elle redeviendra une des grandes causes de mortalité infantile.

De telles divergences sont d'ailleurs plus apparentes que réelles. Nul ne peut mettre en doute l'efficacité de la vaccination, et si l'infection déclarée semble peut-être plus néfaste ces dernières années la mortalité est encore plus de trois fois moindre que lors des meilleures années préséro-thérapeutiques.

Nous limitant à l'étude de cette seconde partie du problème, nous voudrions dans la modeste mesure de nos moyens rechercher les causes de cette plus grande mortalité et déterminer, chemin faisant, le mode de sérothérapie qui nous a paru devoir donner les meilleurs résultats.

Nous avons pensé que notre séjour aux Enfants-Mala-

des nous permettrait de nous faire une opinion personnelle à ce sujet car rien ne varie plus que les doses indiquées par les auteurs.

Nous serions heureux si ce modeste travail permettait à quelque praticien de se faire une opinion nette sur la quantité de sérum à injecter dans chaque cas particulier.

HISTORIQUE

Négligeant les épidémies diphthériques antérieures à l'ère séro-thérapique, nous étudierons rapidement celles ont été depuis 1894 les années où le génie de cette affection s'est montré particulièrement malin pour nous étendre davantage sur la recrudescence actuelle.

Nous ne nous illusionnons guère sur l'importance pratique de ces comparaisons et le génie épidémique est trop variable pour permettre d'en tirer de faciles déductions. Mais ce que nous croyons aussi très variable c'est l'interprétation des signes cliniques et la valeur différente accordée au mot d'angine maligne. Sans doute il est des cas sur lesquels tout le monde portera un pronostic grave ; la forme hémorragique et la forme envahissante trachéo-bronchique sont, par exemple, d'une malignité telle qu'elles ne sauraient être étiquetées diversement par les auteurs ; mais, lorsque pour faire ce pronostic de malignité, on se base sur l'étendue des fausses membranes — sur la fétidité de l'haleine — sur le volume des ganglions il nous semble que bien des cas doivent être considérés comme malins par les uns et comme moins graves par d'autres. Il est des cas de

diphtérie que tout le monde appellera soit forme commune, soit forme grave. mais entre ces extrêmes il en est un grand nombre que les uns appelleront formes sub-malignes, d'autres formes communes ou formes graves suivant les cas ou suivant les tendances individuelles. Ce sont ces raisons qui nous incitent à citer simplement les chiffres sans décomposer chacun d'eux en un certain nombre de cas bénins et de cas graves.

La première recrudescence de la mortalité s'observe pour les années 1901-1902-1903. La léthalité relative par diphtérie qui dans les années précédentes avait été inférieure à 10 pour 100 dépasse le chiffre de 15, atteignant pour l'ensemble de 1902 celui de 17,9 pour 100.

A cette époque, M. Marfan chargé du service des Enfants-Malades recherchant les causes de cet excès de mortalité incrimine surtout une exaltation de la virulence du bacille de Klœbs-Lœffler mais fait une part spéciale à un autre microbe particulier, un diplocoque reconnaissable à ses cultures et dont il distingue deux variétés. Après avoir, un moment, essayé d'augmenter les doses de sérum alors en usage il revient aux doses primitivement employées déclarant que l'expérience a appris qu'il est inutile d'augmenter ces doses.

Les années suivantes, nous voyons cette mortalité considérablement diminuer et les statistiques de Trouseau donnent pour 1903 une mortalité de 8,6 pour 100, et l'année 1907 une mortalité de 5,7 pour 100. M. Netter attribue ces heureux chiffres aux effets du collargol qu'il administre soit en frictions, soit en injections intra-veineuses.

Mais déjà vers 1909, ce pourcentage augmente et si maintenant nous suivons la statistique des Enfants-Malades nous le voyons s'accroître progressivement de 1909 à 1912 — atteignant successivement les chiffres de 9,6, de 10,2 — de 10,8 et enfin de 12,5 pour 100. A la même époque, la statistique de Troussseau nous donne le chiffre encore plus élevé de 15,7 pour 100. Les doses de sérum sont alors augmentées et nous atteignons les chiffres énormes pour l'époque de 200 à 300 centimètres cubes dans les angines malignes et Thomas dans sa thèse dépasse même le chiffre de 500 cm³.

Dans une statistique relevée par M. Martin et portant sur l'ensemble des cas de mortalité par diphtérie observée dans la ville de Paris, nous trouvons les chiffres de 194 pour l'année 1917, chiffre qui s'abaisse bientôt et on retrouve celui de 127 en 1918 et de 136 en 1923 alors qu'avant 1894, les chiffres oscillaient autour de 500.

Mais ces heureux résultats ne devaient être que passagers et nous voyons cette mortalité atteindre pour la ville de Paris les chiffres de 159 en 1924, de 185 en 1925 et de 243 en 1926. Le second semestre de cette année 1926 semble surtout avoir été néfaste et M. Lereboullet qui avait une mortalité de 5,7 pour 100 par diphtérie dans les six premiers mois de l'année voit ce chiffre notablement s'augmenter et atteindre celui de 13,2 dans le second semestre, et MM. Grenet et Delarue étudiant l'action comparée de divers sérums ont une première fois une mortalité de 14 décès pour 53 malades et une seconde fois celle de 9 sur 67. Enfin notre étude portant sur 220 cas nous a donné 27 décès.

Pour être complets, ajoutons que nous avons l'impression que les chiffres actuels seraient augmentés si l'on se contentait de faire une sérothérapie de même ordre de grandeur que celle usitée il y a vingt ans.

ETUDE DE 220 CAS DE DIPHTÉRIE OBSERVÉS EN 1929

Nous allons maintenant passer en revue la statistique faite au pavillon de diphtérie des Enfants-Malades sur les 220 premiers cas entrés cette année.

Les chiffres que nous allons donner sont semblables à ceux observés les années précédentes. Sur ces 220 observations, nous trouvons tout d'abord un chiffre très élevé de mortalité globale : 44 décès soit une proportion de 20 %. Mais si comme pour les années précédentes nous défalquons les décès survenus dans les 48 premières heures qui ont suivi l'entrée à l'hôpital, ce chiffre se réduit à 27 décès soit un pourcentage de 12,2.

Voyons maintenant de plus près les causes de ces 27 décès.

Parmi eux 8 décès s'observent chez des enfants que nous considérons comme de simples porteurs de germe. Sans doute, on peut se rendre compte du degré de virulence d'un bacille diphtérique mais l'inoculation au cobaye pour obtenir une réaction locale est d'une technique délicate.

D'autre part, il nous paraît difficile d'admettre que

des enfants de 2 ans 1/2 porteurs de lésions médiastinales ganglionnaires décelées par la radiographie à cuti-réaction positive et dont l'auscultation pulmonaire montre des râles de divers calibres disséminés dans les deux poumons, soient décédés à cause de la présence de bacilles diphtériques dans leur cavum.

Nous devons aussi faire ressortir que ces porteurs de germes sont le plus souvent des enfants jeunes, âgés de moins de 1 an et chez qui la sérothérapie anti-diphtérique se montre peu efficace. C'est ainsi qu'à un enfant de 1 an, porteur de germes, présentant un simple coryza et des troubles pulmonaires nous avons injecté une dose énorme de 480 cm³ de sérum, sans avoir noté d'amélioration et que nous avons vu la maladie se terminer par la mort.

Dans un autre cas, chez une petite fille de 8 ans, présentant un syndrome d'encéphalite léthargique et passée au pavillon de diphtérie, parce que l'ensemencement de la gorge avait donné du bacille, nous avons assisté à l'éclosion le premier jour d'une rougeole suivie de manifestations pulmonaires mortelles.

Chez tous nos porteurs de germes qu'ils fussent atteints de troubles pulmonaires, de troubles digestifs ou de troubles généraux, la sérothérapie ne nous a donné que peu de résultats et si mettre les porteurs de germes dans un pavillon de diphtérie préserve les autres enfants, nous croyons que eux ne bénéficient guère de cette mesure.

La plupart des autres décès sont expliqués par une affection associée. L'épidémie de grippe du mois de

février a été à cet égard particulièrement fâcheuse. Ce seul mois, nous avons observé 7 décès survenus par broncho-pneumonies. Toutes ces broncho-pneumonies ont été observées chez des enfants tubés. Alors que dans les salles de médecine générale, les complications pulmonaires de la grippe se montraient relativement bénignes, elles étaient ici particulièrement redoutables. Elles s'observaient presque à coup sûr chez les enfants qu'on était obligé de tuber et déuber à plusieurs reprises et nous avons eu l'impression que le traumatisme des muqueuses laryngées jouait un grand rôle dans leur éclosion.

Par deux fois nous avons observé une septicémie à pneumocoques. L'une a été observée chez un enfant atteint d'angine diphtérique et qui reçut 500 cm³ de sérum. La diphtérie semblait se guérir lorsque vers le 12^e jour, nous vîmes la température remonter et se maintenir pendant 8 jours en plateau aux environs de 40°. Ne trouvant aucun signe de localisation nous fîmes une hémoculture qui nous révéla la présence du pneumocoques. Dans la suite, cet enfant fit des arthrites purulentes multiples, à l'incision desquelles on retrouva le même microbe que dans le sang. L'enfant mourut de septicopyohémie 51 jours après son entrée.

Dans l'autre cas, il nous a paru qu'un abcès survenu au point d'injection du sérum pouvait avoir été le point de départ d'une septicémie qui d'ailleurs a guéri.

Sept décès sont indiscutablement dus à l'intoxication diphtérique pure. Parmi ces décès, un seul a été ob-

servé chez un enfant qui au début ne nous avait pas donné de particulières inquiétudes.

Le séjour de ces malades à l'hôpital a été en moyenne de 6 à 8 jours, le plus court de 4 jours, le plus long de 14 jours. Chez les enfants décédés après un séjour plus long, nous avons toujours trouvé une association microbienne pouvant expliquer la mort. Ces enfants ont reçu des doses variables de sérum : deux ont reçu des doses massives quotidiennes de 300 cm³ par jour, et les cinq autres des doses quotidiennes allant de 80 à 120 cm³.

Ainsi donc nos 27 décès pourraient se répartir comme suit : 8 chez les simples porteurs de germes, 11 à la suite de broncho-pneumonies, enfin 7 décès dus à l'intoxication diphtérique et un par septicémie.

Si nous voulons maintenant établir exactement la marche de l'affection, il nous faut déclarer que sur ces 220 entrants, 21 fois nous n'avons pas constaté la présence de bacilles diphtériques.

Sur ces 220 entrants, 18 étaient de simples porteurs de germes ou du moins ne présentaient ni coryza ni angine dignes d'être retenus. Nous avons vu que ces 18 porteurs de germes nous avaient donné 8 décès, soit une proportion de 44 %.

Nous avons été obligé de tuber 55 enfants dont 19 pendant le mois de février. Parmi eux, 4 fois nous n'avons pu faire la preuve diphtérique de la laryngite et dans chacun de ces cas il nous a semblé que le tubage donnait un véritable coup de fouet aux lésions pulmonaires. Nous en sommes arrivé à avoir une véritable

crainte du tubage lorsque nous soupçonnons la possibilité d'une laryngite intense primitive. Ces 4 cas se sont terminés par la mort causée par lésions pulmonaires en moins de 48 heures. Nous avons déjà dit que 10 autres de ces tubages s'étaient terminés par une broncho-pneumonie mortelle. Ces chiffres nous donnent donc pour les tubages une mortalité globale de 40 % et une mortalité réduite de 28,3 %.

Les paralysies diphtériques nous ont paru s'observer et se comporter tout différemment suivant leur date d'apparition. Les paralysies vélo-palatines du début ont été très fréquentes. Nous en avons observé 29. Mais ces paralysies sont le plus souvent incomplètes. Sans doute, l'enfant nasonne, les liquides refluent par le nez chaque fois que l'on presse l'enfant de boire un peu vite ; mais à l'examen objectif, on constate qu'il y a plutôt paresse de la contraction des muscles que paralysie véritable. Le plus souvent, ces paralysies ont eu une évolution favorable et elles ne nous ont pas paru avoir d'autre pronostic que celui de l'angine qu'elles accompagnaient.

Les paralysies tardives au contraire sont plus rares. 8 fois nous les avons observées à la fin du premier mois. 5 fois cette paralysie du voile s'est compliquée d'une paralysie oculaire. Tous ces divers cas ont guéri.

Mais 2 autres fois nous avons vu survenir des paralysies généralisées. L'une chez une petite fille de 7 ans qui avait présenté une forme maligne d'angine diphtérique avec épistaxis abondants. L'enfant vers la fin de son premier mois allait s'améliorant lorsqu'elle con-

tracta une forme grave de rougeole. Les paralysies se généralisèrent rapidement. On dut alimenter l'enfant avec une sonde, mais malgré toute la thérapeutique mise en jeu l'enfant mourut.

Nous rapportons par ailleurs l'observation du second cas de paralysie généralisée.

Nous avons naturellement observé un certain nombre de maladies contagieuses. 17 cas de rougeole ont été observés parmi ces enfants et, contrairement aux opinions admises, nous avons été frappé par la bénignité de cette affection. Seuls 2 de ces enfants ont succombé et encore il faut considérer que l'une en était encore au premier mois d'une diphtérie maligne avec épistaxis abondants, que l'autre était une porteuse de germes mais atteinte d'encéphalite à forme somnolente.

8 cas de varicelle ont eu une évolution favorable sauf chez 1 enfant présentant des signes évidents d'atteinte pulmonaire tuberculeuse.

3 fois nous avons cru voir une scarlatine, les 3 cas ont guéri.

*
* * *

L'exposé succinct de ces chiffres nous impose donc comme première conclusion qu'il n'y a pas lieu de s'alarmer outre mesure de cette mortalité actuelle.

Si cependant nous en recherchons les causes, une première constatation s'impose à nous : c'est la mortalité effrayante observée chez les porteurs de germes. La notion des formes larvées de la diphtérie s'est considérablement étendue ces derniers temps. On en arrive à con-

sidérer comme suspect de diphtérie tout enfant dont la maladie traînante ne fait pas sa preuve. On fait alors un prélèvement au niveau du nez, au niveau de la gorge et l'on trouve du bacille diphtérique. Des travaux modernes ont montré l'extrême fréquence de ces bacilles chez les enfants hospitalisés depuis quelque temps. Ces enfants sont donc passés au service de diphtérie justement d'ailleurs puisqu'ils peuvent être contagieux pour leur entourage.

Ces enfants sont pour la plupart des nourrissons. Le sérum semble agir assez peu sur eux. Ils donnent une mortalité très élevée et qui entre dans les statistiques. C'est ainsi que nous avons pu observer dans les trois premiers mois de 1929, sur un nombre total de 18 simples porteurs de germes entrés au pavillon une mortalité de 8 enfants, soit une proportion effrayante de 44 %, décédés ou de leur maladie première ou d'une infection intercurrente, alors que nous ne sommes pas assuré que l'infection diphtérique était seule à l'origine de leur maladie.

Un second facteur d'aggravation semble fourni par la fréquence des affections associées surtout pneumococques. Cette association déjà signalée dans les travaux de M. Lereboullet a été retrouvée par nous et il nous a été donné de constater à plusieurs reprises la présence du pneumocoque dans le sang d'enfants que nous considérons guéris de leur diphtérie et dont la température haute n'était pas expliquée par un examen local.

Enfin dernier facteur la fréquence particulière des infections diphtériques pures hypertoxiques.

Tous ces facteurs associés suffisaient déjà à expliquer la malignité de l'épidémie actuelle de diphtérie. Nous devons cependant dire quelques mots sur la fabrication du sérum.

Jusqu'en 1923-24 le sérum anti-diphtérique de l'Institut Pasteur a été fabriqué en injectant aux chevaux, soit des doses progressives de toxine, soit des mélanges toxine anti-toxine.

Depuis, on prépare les chevaux par injection d'anatoxine, c'est-à-dire de toxine chauffée et formolée. Ramon a observé que la toxine diphtérique possède deux qualités biologiques : un pouvoir toxique et un pouvoir antigène ; et une qualité physico-chimique : le pouvoir de floculation, pouvoir observé lorsque la toxine est mise en présence de l'anatoxine appropriée. Pour Ramon, le pouvoir de floculation va de pair avec le pouvoir antigène. On aurait donc le moyen d'évaluer le pouvoir antigène d'une toxine. Ainsi l'anatoxine outre qu'elle fatigue bien moins les chevaux aurait l'avantage de pouvoir être bien plus facilement dosable et permettrait d'obtenir des sérums à valeur plus constante. La valeur antitoxique des sérums ainsi obtenus n'aurait rien à envier au sérum fabriqué à base de toxine. Nous donnons ces raisons pour ce qu'elles valent étant absolument incompetent pour juger de leur valeur.

D'ailleurs, actuellement les chevaux sont préparés en recevant partie d'anatoxine, partie de toxine, partie d'un mélange toxine-antitoxine.

En tout cas, retenons que la mortalité par diphtérie

au cours des dernières années n'a rien d'exagéré, et qu'elle a coïncidé avec une plus grande fréquence des infections surajoutées et une grande mortalité chez les porteurs de germe.

LA SÉROTHÉRAPIE CLASSIQUE

Mais cette dernière épidémie a été également le point de départ d'un grand nombre de publications préconisant l'augmentation des doses de sérum à injecter. Alors qu'autrefois on considérait les quantités totales de 100 à 120 cc. comme des quantités élevées, que l'Institut Pasteur délivre encore son sérum dans des flacons de 10 cc., toute une série de travaux récents insiste sur les avantages observés en clinique par l'augmentation de la dose injectée et certains vont même jusqu'à reprocher vivement à l'Institut Pasteur de délivrer ces petites ampoules, ampoules dont les dimensions rendraient, d'après eux, impossible la pratique d'une sérothérapie efficace.

Alors qu'en 1902, le Pr Marfan dans son *Traité sur la diphtérie* indique pour le premier jour les doses de 20 cc. dans les diphtéries communes et de 30 cc. dans les diphtéries graves, doses qu'il renouvelle dans les formes toxiques les second et troisième jours ; en 1928 le Pr Lereboullet prescrit d'injecter pour les angines communes des doses de 120 à 160 cc. par jour « en pratique, jamais moins de 120 cc. par jour ». Ces doses quotidiennes

sont répétées pendant 2, 3, ou 4 jours. Mais ces doses sont encore augmentées pour les angines malignes « Il faut injecter chaque jour 200 cc. de sérum ordinaire ». Le traitement est continué 5 à 6 jours de façon à atteindre le plus rapidement possible la dose totale à injecter : 1000 et 1200 cc. Il va même plus loin, dans certains cas en particulier en présence d'une diphtérie maligne dont le début remonte à trois ou quatre jours et non traitée ; il y a intérêt à augmenter encore les doses, à tendre en quelque sorte à réparer le retard thérapeutique, par l'injection d'une plus forte quantité de sérum. « Nous injectons alors 300 cc. de sérum par jour et parfois nous avons atteint 400 cc. ».

Par ailleurs M. Lereboullet insiste à plusieurs reprises sur la nécessité d'injecter de telles doses dans un laps de temps minima et pour lui « les effets étant nettement différents si la même quantité de sérum, 500 cc. par exemple était injectée à raison de 250 cc. pendant le 1^{er} et le 2^e jour du traitement ou fractionnée en 5 doses quotidiennes de 100 cc. Il semble y avoir là une notion de concentration intéressante à retenir. De plus au cas fréquent d'accidents sériques précoces venant interrompre la sérothérapie, il est fort utile d'avoir pu déjà injecter la totalité de la dose nécessaire ».

Le praticien qui, conscient de sa responsabilité, aura cru alléger sa conscience en se reportant aux conclusions des auteurs précédents se trouvera donc fort embarrassé. Comment choisir devant de pareilles divergences ?

Avant tout, il est évident que personne ne se con-

tente plus des doses primitivement indiquées. Les doses de 20 cc. ne sont plus guère de mise et le chiffre de 40 représente un minimum à injecter dans un cas de diphthérie particulièrement bénigne et encore ce chiffre n'est-il pas accepté par nombre d'auteurs.

Cependant avant d'exposer notre conception de la sérothérapie nous voudrions démontrer les raisons qui ne nous font pas pleinement accepter la théorie des doses massives échelonnées sur un minimum de laps de temps. Raisons théoriques tout d'abord : des expérimentations ont montré que des cobayes recevant deux cc. de sérum par kilog de poids neutralisaient les toxines élaborées par le bacille le plus toxique qu'on pouvait leur injecter. On se demande donc quelle quantité de toxine ne neutralisera pas chez un enfant d'un poids de 10 à 20 kg. l'injection quotidienne de 300 cc. D'ailleurs nous ne pensons pas qu'il faille comparer la saturation de toxines à une saturation de molécules mais nous avons cru constater que les grosses doses de sérum injectées en quelques jours ne nous ont pas donné des résultats probants. Il nous est arrivé de traiter par doses massives des diphthéries graves mais sans en avoir retiré des bénéfices particulièrement appréciables.

Obs. I. — L'enfant M... Jean, 5 ans, entre le 29 mars pour diphthérie maligne. Bien que malade depuis deux jours seulement, cet enfant présente de fausses membranes occupant toute l'arrière-gorge et le pharynx, des ganglions cervicaux bilatéraux volumineux, une haleine très fétide, un jetage intense. D'emblée on injecte

le premier jour 300 cc. de sérum moitié intra-musculaire, moitié intra-veineux : le lendemain nouvelle injection de 300 cc. de sérum puis trois autres jours injections quotidiennes de 200 cc. de sérum les 6^e et 7^e jours injection de 100 cc. Dès l'entrée il a été fait strychnine et surrénale et tous les deux jours 1/8 de mmgr. d'ouabaïne. Malgré ce traitement énergique, l'enfant meurt le 8^e jour de son intoxication diphtérique.

Obs. II. — L'enfant Christian, 6 ans, entre également le 29 mars, malade depuis trois jours. Le tableau est semblable au précédent. Traitement identique. En 7 jours on injecte 1200 cc. de sérum. Mort le 5 avril.

Nous reconnaissons d'ailleurs que ces malades étaient choisis parmi les plus graves que nous ayons eu à traiter et qu'on ne saurait porter un jugement définitif d'un si petit nombre de cas.

D'autre part, l'élimination du sérum qui suivant les modes d'injection, commence plus ou moins tôt est totale au bout de quatre semaines environ dans les cas d'injection sous-cutanée. Un mois après le début du traitement nous risquons donc de ne plus trouver trace de sérum dans le sang. Si à cette époque une diphtérie bénigne est déjà convalescente, il n'en est pas de même dans les formes graves et tout le monde connaît la gravité des accidents survenant le deuxième mois, surtout aux environs de la sixième semaine. Il y a intérêt à ce que le malade ait en ce moment de l'antitoxine en présence dans le sang et Bagot sous les auspices de

M. Lereboullet, démontre dans sa thèse la valeur préventive et curative du sérum dans les paralysies. Il nous semble que puisqu'il y a intérêt à faire du sérum le 40^e jour après une paralysie déclarée il y aurait encore plus grand intérêt à faire du sérum quelques jours avant cette manifestation de l'intoxication diphtérique.

Obs. III. — L'enfant M... Jacques, âgé de 11 mois, entre le 24 décembre 1928 porteur d'une grosse angine, coryza, adénopathie. L'enfant est gêné pour boire. Le début des accidents remonte à 24 heures. Au bout de quelques jours, les liquides refluent directement par le nez. On injecte 600 cm. de sérum ordinaire en 4 jours, bientôt on y associe de l'extrait surrénal, 12 jours après son entrée, l'enfant fait une éruption sérique de type erythème mortilliforme, 25 jours après son entrée on constate des phénomènes oculaires (strabisme) puis les paralysies s'étendent, l'enfant ne se tient plus assis, ne tient plus sa tête et 5 semaines après son entrée l'enfant revêt le tableau classique de l'enfant chiffon et meurt de paralysie généralisée.

Obs. IV. — L'enfant Cap... Jacquie, âgé de 4 ans, a été soigné pour diphtérie. Le 2 janvier 1929 on lui a injecté 900 cc. de sérum en quatre jours. L'état local des lésions s'est complètement transformé. L'enfant semblait en bonne voie de guérison lorsque le 1^{er} février la paralysie du voile, légère au début, s'accroît. Bientôt l'enfant se plaint de ne plus pouvoir lire, son teint est pâle. Il prend un aspect fatigué. On injecte alors

140 cc. de sérum en 10 jours, en même temps on institue un traitement opothérapique (strychnine, surrénale). Les paralysies et l'état général s'améliorent rapidement, l'enfant guérit sans autre accident.

On voit d'après ces observations que la sérothérapie massive mais peu prolongée peut par elle-même être parfois insuffisante et qu'on est obligé de lui adjoindre un autre traitement.

Comme autres critiques moins importantes signalons que l'on observe un plus grand nombre d'abcès consécutifs aux piqûres, abcès que nous avons même vu parfois être le point de départ de septicémies puisque nous avons retrouvé le même microbe dans le pus de l'abcès et dans le sang.

Si on ne peut faire entrer en ligne de compte le coût du traitement par rapport à la vie de l'enfant il est tout de même gênant pour le praticien de prescrire par jour trente ampoules de sérum. *A priori* les gens admettent difficilement qu'on soit obligé d'injecter en un seul jour le contenu de tant de flacons.

Ce traitement a donc pour nous le principal inconvénient d'être trop court. Il ne nous semble pas qu'il puisse toujours et neutraliser les toxines sécrétées et empêche les bacilles diphtériques de sécréter de nouvelles toxines. Elle doit donc parfois être complétée par des injections ultérieures de sérum. D'autre part ces doses ne nous semblent pas toujours plus indispensables que des doses moitié moindres par exemple.

Elles sont cependant un réel progrès sur les doses

antérieurement injectées. L'injection diphtérique est ainsi fortement atténuée. Il n'y a pas grand danger à manier ces fortes doses. Les accidents sériques, du moins dans les services d'enfants, ne sont pas sensiblement influencés. Les érythèmes, adénopathies, arthralgies sont ni plus fréquentes, ni plus intenses que dans les cas de sérothérapie moindre. En résumé elles nous paraissent donc non nocives, même souvent utiles, mais elles nous semblent aussi un peu fortes et surtout pas assez prolongées.

CONCEPTION DE LA SÉROTHÉRAPIE

Avant d'exposer notre conception de la sérothérapie nous tenons à déclarer que systématiquement nous ne parlons pas des traitements adjuvants toniques surtout strychnine et préparations à base de surrénales. Moyens adjuvants qui sont indispensables que nous faisons systématiquement et dès les premiers jours dans les cas graves.

De même nous ne reviendrons plus sur le mode d'introduction du sérum. Il faut frapper le plus vite possible. Dans la pratique, la vraie intra-musculaire est la première suivie, mais dans les cas urgents on n'hésitera pas à recourir à la voie intra-veineuse en prenant les précautions d'usage, soit en diluant le sérum dans une grande quantité de sérum physiologique, soit en injectant le sérum lentement et en faisant le mélange extemporané avec le sang de la veine aspiré par la seringue. Dans la suite, cette voie d'introduction a moins d'importance et on peut indistinctement suivre la voie intra-musculaire ou la voie sous-cutanée.

La conception de la sérothérapie prolongée repose essentiellement sur la fréquence des accidents tardifs

observés au cours de la diphtérie, soit syndrome secondaire de Marfan, soit paralysies tardives. Ces accidents s'observent fréquemment alors que vingt, vingt-cinq, trente jours séparent leur apparition de la dernière injection de sérum. On peut donc dire que souvent il n'existe pas en ce moment pratiquement d'anti-toxines circulantes. Les réactions de l'organisme sont insuffisantes puisque malgré la fréquence de la négativité du Schick à ce moment, elles n'empêchent pas la production d'accidents. Il y a intérêt à injecter de l'antitoxine.

Certains auteurs n'ont pas admis cette façon de voir. Pour eux, les accidents tardifs ne seraient pas influencés par la sérothérapie. Tel n'est pas notre avis.

Nous exposerons donc tout d'abord notre façon d'envisager la sérothérapie. Nous marquerons ensuite par quelques exemples que cette méthode n'est pas dangereuse en particulier nous verrons qu'il n'y a pas lieu de craindre, du moins chez les enfants, l'apparition d'accidents sériques redoutables causés par la prolongation de la sérothérapie. Enfin nous soutenons que certaines guérisons ont été obtenues uniquement grâce à cette méthode.

La diphtérie est surtout redoutable à deux moments, laissant de côté la possibilité d'infections surajoutées nous savons qu'elle tue : soit dans les premiers jours, c'est l'hypervirulence de la toxine qui entraîne la mort, malgré la précocité apparente du début du traitement, malgré l'intensité de la sérothérapie ; ou bien l'infection est redoutable lorsqu'elle a doublé le corps du premier mois. C'est alors que surviennent les accidents tardifs.

Pour nous il y a donc lieu de faire un traitement d'attaque énergique, traitement qui aura pour but de neutraliser la toxine, de faire disparaître le bacille ou du moins de le rendre avirulent et à ce traitement d'attaque d'ajouter un traitement d'entretien qui à la défense naturelle de l'organisme, ajoutera une certaine quantité d'antitoxine. La nécessité de ce traitement d'entretien varie avec les cas et si nous le proclamons indispensable dans certains cas, déclarons que dans la majorité des cas, le bon aspect de l'enfant, son entrain, la coloration de son visage, l'impression d'ensemble et l'examen détaillé, tout concorde pour nous faire croire que les forces naturelles suffiront à mener à bien la guérison totale.

Traitement du début

Quelles sont donc les règles à suivre pour le premier traitement d'attaque ? Il est bien entendu que l'injection doit être la plus précoce possible et que l'on doit choisir la voie de diffusion la plus rapide.

La quantité à injecter varie avec la gravité de l'injection. La dose minima que nous avons injectée est de 40 cc. le premier jour. Encore n'avons-nous injecté cette dose que dans des cas qui nous semblaient exceptionnellement bénins.

Pour mieux préciser, prenons un des cas les plus bénins qui se puissent trouver : une angine diphtérique survenue chez un enfant vacciné par l'anatoxine.

Obs. V. — L'enfant, Nes..., Simone, âgée de 4 ans 1/2, entrée le 8 avril 1929. Cette enfant a reçu trois injections d'anatoxine espacées entre elles chacune de trois semaines au courant du mois de décembre 1928 et janvier 1929. Un certificat de vaccination signé du Dr Fontaine, de Bourg-la-Reine, atteste la réalité de cette vaccination. L'enfant présente quelques points blancs sur ses amygdales et un syndrome indiscutable d'atteinte laryngée : la toux est rauque, la voix éteinte. L'ensemencement démontre la présence de bacilles diphtériques. Le début des accidents remonterait à huit jours.

Cette déclaration explique que les lésions aient pu en arriver là chez un vacciné. La température est à 40°, elle s'y maintiendra cinq jours en plateau mais elle est expliquée par la constatation au niveau du poumon gauche d'un bloc de matité dans l'aire de laquelle l'auscultation décèle un souffle tubaire. Malgré tous ces signes ; au point de vue sérothérapique notre traitement s'est borné à injecter 50 cc. de sérum pendant trois jours, soit en tout 150 cc. La défervescence pneumonique a lieu le 5^e jour et l'enfant est sortie le 22 avril en très bon état et après deux ensemencements négatifs.

Ainsi donc dans ce cas, que nous savions devoir être bénin, puisque l'enfant était vaccinée, nous nous sommes contenté d'injecter chaque jour 50 cc. pendant trois jours. Déclarons que c'est cependant la forme de diphtérie la plus sérieuse que nous ayons vue chez un vacciné.

En effet 5 autres diphtéries ont été vues par nous

chez des vaccinés et voici les doses que nous avons faites :

- au premier enfant de 6 ans 140 cc. en 4 jours ;
- au second enfant de 2 ans $1\frac{1}{2}$ 80 cc. en 3 jours ;
- au troisième enfant de 7 ans 120 cc. en 3 jours ;
- au quatrième enfant de 8 ans 140 cc. en 4 jours ;
- au sixième enfant de 2 ans $1\frac{1}{2}$ 130 cc. en 7 jours.

Ce dernier enfant est celui qui a été hospitalisé le plus longtemps, du 10 février au 15 mars et son séjour a été prolongé par l'apparition d'une rougeole survenue les premiers jours de mars et qui a d'ailleurs guéri sans complication.

Telles sont donc les doses que nous considérons comme minima, car pour nous la diphtérie chez les vaccinés représente la forme la plus bénigne possible. Nous sommes d'ailleurs convaincu que tous ces enfants auraient guéri quoique peut-être à plus longue échéance, sans sérothérapie. Mais nous considérons que dans une diphtérie déclarée on ne peut quelle que soit sa bénignité apparente, injecter une dose totale moindre que 100 cc. et encore ne nous contentons-nous jamais de ce dernier chiffre.

Ainsi dans les diphtéries bénignes, nous avons injecté de 40 à 60 cc. le premier jour et nous avons refait une dose analogue les second et troisième jour. Il n'y a pas ici besoin d'avoir recours à d'autres voies que l'intramusculaire et la sous-cutanée. Nous faisons encore le quatrième et cinquième jour une injection de 20 cc. Là se borne notre thérapeutique et point n'est ici besoin de prolonger la sérothérapie.

Opposées à ces formes sont les manifestations graves de la diphtérie maligne. Lorsqu'arrive un enfant à teint pâle, à bouche entr'ouverte, à cou gonflé des deux côtés, un enfant ayant du jetage nasal et une haleine fétide et dont l'examen buccal décele des membranes sanieuses, épaisses et étendues, il ne saurait être question d'avoir recours aux doses précédentes. Ici, la sérothérapie doit être la plus rapide et la plus massive, et si parfois elle se montre inefficace nous ne saurions en être rendu responsable.

Si possible nous faisons immédiatement et par voie intraveineuse une injection de 20 cc. de sérum. En pratique nous nous contentons d'injecter le sérum lentement, en aspirant à plusieurs reprises le sang de la veine, en brassant le mélange dans la seringue pendant l'opération. Nous avons fait cette opération une dizaine de fois sans avoir jamais eu d'accident. Naturellement nous nous sommes assuré auparavant que l'enfant n'a jamais reçu de sérum.

A cette injection, nous ajoutons dans les premières vingt-quatre heures, une dose de sérum de 80 à 120 cc. que nous injectons moitié par voie sous-cutanée, moitié par voie intra-musculaire.

Le lendemain et le surlendemain, nous injectons une quantité semblable moins l'injection intra-veineuse c'est-à-dire 80 ou 100 le second jour et autant le troisième.

Dès le quatrième jour la conduite varie suivant les cas. Si une même diphtérie guérit d'autant plus facilement qu'elle est plus précocement traitée, il nous semble que pour un même degré de lésions, celles-ci guérissent

sent d'autant plus facilement qu'elles sont plus anciennes. Autant dire que plus une lésion se constitue rapidement, plus elle est grave et si deux enfants présentent un tableau clinique identique, que l'un soit malade depuis huit ou dix jours, que l'autre ne le soit que depuis quarante-huit heures, nous diminuerons la quantité de sérum chez le premier et nous continuerons les mêmes doses chez le second. Autrement dit nous ferons une plus forte dose de sérum à l'angine primitivement maligne qu'à l'angine secondairement aggravée. Dans l'angine grave d'emblée la dose de 100 cc. sera continuée les 4^e et 5^e jours; dans l'angine secondairement aggravée, cette dose sera diminuée, nous injecterons des doses moindres de 60 à 40 suivant les cas.

A ce moment, la sérothérapie a produit toute son action sur l'état local de la gorge, l'adénopathie a rétro-cédé, la gorge s'est détergée. Le traitement d'attaque doit avoir donné sa mesure. Dans ces cas graves, le traitement d'entretien doit entrer en ligne de compte.

Obs. VI. — L'enfant Car... Georgette, âgée de 8 ans 1/2, entre au Pavillon de Diphtérie le 18 janvier 1929. L'enfant vient, trente-cinq jours auparavant, d'avoir eu la scarlatine. Elle se plaint de la gorge depuis deux jours et à l'examen, les deux amygdales, la luette, la paroi postérieure du pharynx sont tapissées de fausses membranes, aspect proconsulaire du cou, haleine fétide. L'enfant reçoit 120 cc. de sérum dont 20 par voie intraveineuse. Les second et troisième jours 100 cc. de sérum. Les quatrième et cinquième 80 et 60. Dans la suite et

jusqu'au 15^e jour l'enfant reçoit en plus et au total 120 cc. de sérum. L'enfant sort un mois après son entrée en excellent état et n'ayant fait aucune complication.

Si ces doses de sérum peuvent paraître élevées nous les croyons indispensables du moins dans les services d'hôpitaux, mais nous les croyons aussi suffisantes et nous ne pensons pas qu'il y ait sensible avantage à les augmenter. En tout cas, il ne nous a pas paru que lorsque ces doses de début ont été notablement dépassées comme dans les observations I et II, nous ayons retiré avantage appréciable de cette méthode.

Entre ces cas extrêmes, la sérothérapie sera faite à doses intermédiaires. Dans les cas de croup par exemple nous injectons des doses de 80 cc. les trois ou quatre premiers jours et nous nous inspirons des résultats de l'examen clinique pour la conduite ultérieure.

Prolongation de la sérothérapie.

Son inocuité

Il est indiscutable que lorsqu'une angine commune est prise au premier jour de sa manifestation, qu'elle est rigoureusement traitée pendant trois ou quatre jours par des doses de 60 ou 80 centimètres cubes il est absolument exceptionnel si l'examen clinique a été soigneusement fait qu'une telle thérapeutique n'entraîne par elle-même la guérison totale et rapide de l'enfant. Il est abso-

lument inutile dans ces conditions de continuer le sérum.

Mais souvent à l'hôpital si le cinquième ou sixième jour au plus tard, les fausses membranes sont tombées, si l'état local des lésions donne toute satisfaction, par contre l'examen général prouve que l'enfant est encore abattu, manque d'entrain, le foie est souvent un peu gros et douloureux, la splénomégalie manifeste, la tension basse, tous ces signes témoignent d'une intoxication profonde de l'organisme. Ces accidents s'observent surtout dans les formes graves de la maladie, dans les formes tardivement traitées, c'est alors que la sérothérapie prolongée doit entrer en ligne de compte.

Il est plus difficile de donner des règles précises sur ce que doit être cette sérothérapie. Mais avant d'établir quelles sont les directives de ce traitement, nous pouvons affirmer que le danger de prolonger la sérothérapie est un danger minime. A des dizaines d'enfants présentant les accidents sériques les plus divers, soit simple élévation thermique, soit à la fois élévation thermique, adénopathie, arthralgies et éruptions, éruptions à types les plus variés, soit urticariennes, morbilliformes, scarlatiniformes, érythème margin aberrant, etc., nous avons injecté de nouvelles doses de sérum. Naturellement nous nous sommes toujours mis à l'abri d'accidents anaphylactiques possibles, c'est-à-dire que nous n'avons jamais laissé s'écouler entre deux injections un laps de temps tel que nous eussions à craindre ces accidents, ou bien si les circonstances nous avaient imposé cette condition, nous avons pris les précautions habituelles, c'est-à-dire nous avons d'abord fait une première injec-

tion de 1/4 de centimètre cube, une heure après injection de un centimètre cube, six heures après injection de la dose prescrite.

Enfin en présence des accidents sériques déclarés nous avons eu recours au chlorure de calcium et surtout l'emploi de ce médicament en solution à 50 % et injecté lentement par voie strictement intraveineuse nous a donné les meilleurs résultats.

Non-nocivité de la méthode

Nous avons observé la production d'accidents sériques avec une grande fréquence, fréquence qui a atteint environ une proportion de 80 %. [Mais ces accidents n'ont présenté aucune gravité particulière, parfois nous avons même observé deux sortes d'éruption en dehors de toute maladie éruptive caractérisée (rougeole ou scarlatine). C'est dans ces cas que nous nous sommes demandé si nous n'avions pas à faire d'une part à une éruption sérique et d'autre part aux éruptions que les anciens auteurs attribuaient à la diphtérie et qu'ils avaient décrite avant l'ère sérothérapique.

Mais jamais ces accidents n'ont présenté aucune gravité particulière. Lorsque nous avons réinjecté du sérum à des enfants en pleine éruption sérique, nous avons observé diverses éventualités, mais jamais une éventualité fâcheuse. Tantôt ces accidents sériques ont suivi un cours normal, la fièvre, l'éruption ont disparu au bout de quatre à cinq jours alors que les injections de sérum étaient encore continuées.

Obs. VII. — L'enfant Co.. Marcel, entré le 18 janvier pour angine diphtérique. Les fausses membranes recouvrent complètement les deux régions amygdaliennes et il existe une grosse adénopathie cervicale droite. Le nez coule depuis cinq jours, l'enfant se plaint de la gorge depuis deux jours.

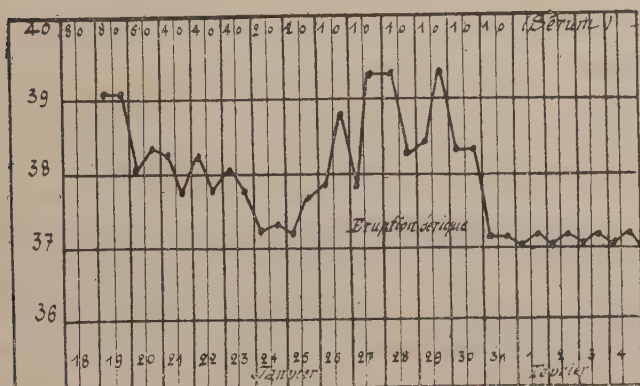


Fig. 1

Les deux premiers jours il a été injecté 80 cc. de sérum. Le traitement est continué jusqu'au quinzième jour aux doses indiquées dans le tableau. Le 9^e jour nous voyons la température monter, le dixième jour une éruption urticaire apparaît, l'enfant se plaint de ses articulations et malgré la continuation du sérum tous les accidents se sont amendés le quinzième jour alors que ce jour-là l'enfant reçoit encore une dose de sérum. L'enfant sort le 22 février sans avoir présenté aucune autre élévation thermique ni aucune autre sorte d'accident.

Nous pourrions citer multitude d'observations identiques et dans l'ensemble des cas les faits se passent comme dans l'observation ci-dessus. La notion de la masse sérique, de la répétition des injections ne semble jouer qu'un rôle tout à fait accessoire. Il semble s'agir uniquement d'une question de sensibilité sérique et nous ne sommes pas éloigné de croire que les accidents sériques sont peu influencés par la notion des masses injectées en une ou plusieurs fois.

D'autres fois lors d'injection de sérum chez des enfants commençant une réaction sérique nous avons même vu les accidents disparaître tout d'un coup. Si nous ne connaissions les formes abortives des réactions sériques, nous serions tentés de croire que la nouvelle injection a guéri les méfaits causés par la première. Rien de plus démonstratif à ce propos que l'observation suivante.

Obs. VIII. — L'enfant Bo... Roland entre à la salle Labric le 25 février 1928 pour syndrome méningé. Une ponction lombaire nous donne un liquide louche, presque purulent où le microscope décele la présence de méningocoques qui seront plus tard identifiés être du méningocoque B.

Immédiatement on injecte 80 cc. de sérum approprié, 40 cc. par voie intra-rachidienne, 40 cc. par voie intra musculaire. Les mêmes injections sont répétées les trois jours suivants. Amélioration manifeste dès le second jour. Mais le 5^e jour la température qui de 40° était tombée brusquement presque à la normale, remonte

autour de 38°5 et en même temps apparaît une belle éruption généralisée urticarienne et tout autour du point d'injection rachidien il y a fort œdème et rougeur des téguments. Malgré tout, la teneur du liquide céphalo-rachidien ne nous donnant pas encore satisfaction com-

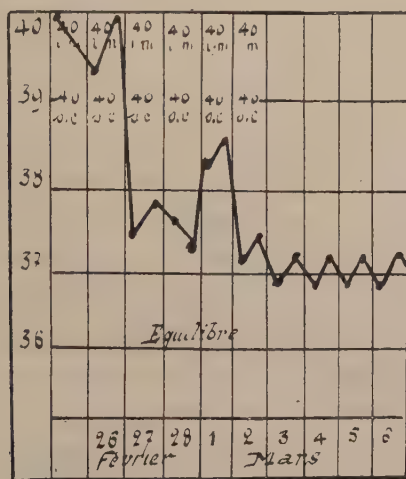


Fig. 2 (lire Eruption au lieu d'équilibre)

plète, nous réinjectons la même dose moitié par voie intra-musculaire, moitié par voie intra-rachidienne. Le lendemain la température est tombée, toute éruption a disparu et autour du point d'injection rachidien des téguments ont un aspect normal. Le lendemain une dernière fois encore injection de 80 cc. de sérum. L'enfant guérit complètement sans autre accident.

Sans doute les faits ne se présentent pas toujours de façon aussi favorable. Nous avons maintes fois observé

la prolongation des accidents 8, 10 et 12 jours. Nous avons aussi vu chez certains enfants une éruption sérique apparaître pendant la sérothérapie et une nouvelle éruption survenir 8 à 10 jours après la dernière piqûre. D'autre part, nous avons déjà dit que nous avons l'impression que par cette méthode le nombre des accidents sériques est augmenté, mais ce que nous voulons mettre en évidence, c'est notre conviction qu'il n'y a pas danger grave à faire du sérum chez des enfants présentant des accidents sériques, et notre conviction qu'on ne peut mettre en parallèle les avantages réels retirés dans certains cas de la continuation de la sérothérapie avec les dangers hypothétiques que présente cette façon d'agir.

Enfin signalons une hypothèse que nous avons observée par deux fois. Lorsque les doses de sérum sont souvent répétées, il arrive qu'à un certain moment, l'enfant ne résorbe plus le sérum. Celui-ci reste sous la peau à l'état de substance inerte, de corps non assimilable. Vu le lendemain de son injection, l'endroit de la piqûre a le même aspect que celui qu'il présente immédiatement après la piqûre, c'est-à-dire qu'on retrouve la tuméfaction créée par la présence du liquide sous-jacent. Cette tuméfaction est douloureuse, spontanément et au toucher. Incisée elle nous a tantôt donné du pus à pneumocoque et tantôt du sérum dans un état semblable à celui que nous y avons injecté. Cette tuméfaction s'accompagne de réaction thermique. Il semble que le sérum devienne subitement un corps étranger mal supporté.

Efficacité de la méthode

Quand au sixième jour d'un traitement de diphtérie nous n'assistons pas à une convalescence franche, nous continuons la sérothérapie. Parfois quotidiennement, parfois seulement tous les deux ou trois jours nous faisons une injection soit de dix, soit de vingt centimètres cubes. Ces injections sont continuées en moyenne une quinzaine de jours, exceptionnellement plus longtemps. D'ailleurs, si malgré cela l'enfant présente encore des accidents tardifs, paralysies ou autres signes d'intoxication diphtérique apparaissant à la fin du premier mois, nous n'hésitons pas à injecter encore du sérum.

Voici quelques-unes des observations qui nous ont fait adopter cette manière de voir.

Obs. IX. — L'enfant Ch... André, âgé de 8 ans, entre au pavillon de diphtérie le 11 mars 1929. Depuis deux jours il se plaint de la gorge et à l'entrée il se présente comme un enfant abattu, au facies fatigué, au teint plombé. De chaque côté du cou existe une grosse adéno-pathie les narines présentent un jetage bilatéral et à l'examen de la gorge on relève la présence de fausses membranes, sales, fétides, recouvrant les deux régions amygdaliennes et tapissant la paroi postérieure du pharynx. Tout autour d'elles la muqueuse est œdématiée, rouge vif, enflammée.

On injecte les cinq premiers jours, cent centimètres cubes par jour de sérum. La gorge se déterge, mais l'enfant reste abattu, l'albuminurie est intense, notée au

tube d'Esbach, elle atteint le chiffre de 8 grammes. L'apparition d'un P. V. vient encore assombrir le pronostic. La sérothérapie quotidienne du 11 au 23 est interrompue

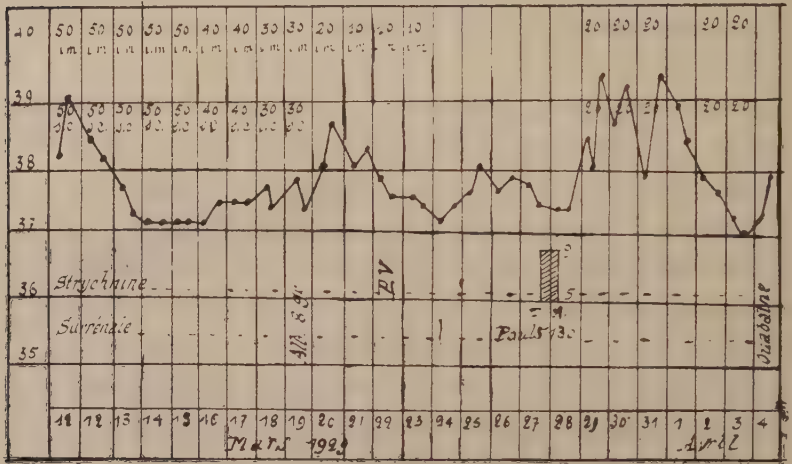


Fig. 3

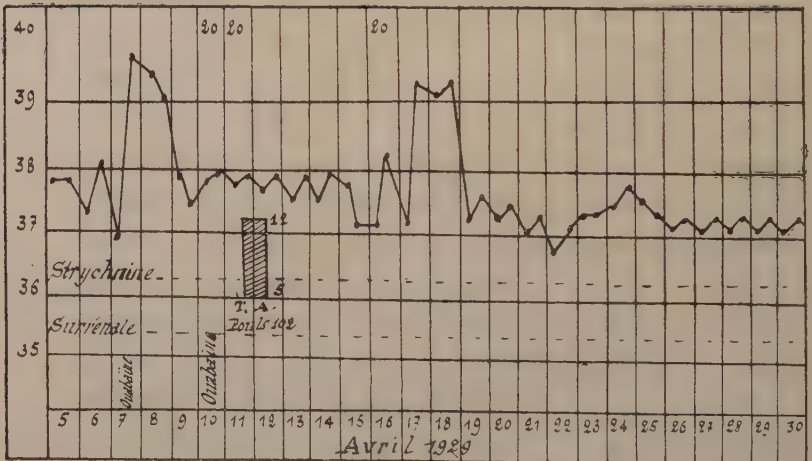


Fig. 4

quatre jours, mais nous sommes obligé de la reprendre le 27. A ce moment l'enfant présente un pouls très accéléré, on compte plus de 130 pulsations à la minute, la tension est basse 9-5 au Pachon, le foie déborde de trois travers de doigt le rebord des fausses côtes, la rate est également grosse. L'enfant abattu, indifférent, donne l'impression d'être en imminence de faire un syndrome tardif malin. On réinjecte du sérum et on administre 200 cm. en 6 jours, en même temps, faute de ne pouvoir faire d'injection intra-veineuse on en fait une intramusculaire de 1/8 de millig. d'ouabaïne. Après quelques jours d'interruption, on réinjecte 60 cc. de sérum. Le 11 avril, la tension remonte, elle est de 12,5 au Pachon, en même temps que le pouls est moins accéléré. Dès lors la convalescence va se poursuivre sans incident sauf une fugace poussée thermique expliquée par un abcès sérique et l'enfant pourra quitter l'hôpital le 1^{er} mai complètement guéri.

Obs. X. — L'enfant Win... Roger, âgé de 6 ans 1/2, entre le 12 janvier pour angine diphthérique. L'enfant se plaint de la gorge depuis le 10 janvier. A l'examen on constate la présence de fausses membranes grisâtres recouvrant les deux régions amygdaliennes, la luette et la paroi postérieure du pharynx. L'haleine est fétide. Engorgement ganglionnaire cervical bilatéral. Aspect du cou proconsulaire. La température est à 39°. Le pouls rapide, le foie sensible. Présence de bacilles diphthériques longs et moyens. Les quatre premiers jours on injecte 80 cc. de sérum et 60 cc. le cinquième jour. A

ce moment la gorge est complètement nettoyée, l'engorgement ganglionnaire disparu. Pendant 2 jours on interrompt le sérum qu'on reprend bientôt car il y a apparition d'une paralysie vélo-palatine, survenue les 20 et 21 janvier et on injecte 170 cc. de sérum en 8 jours.

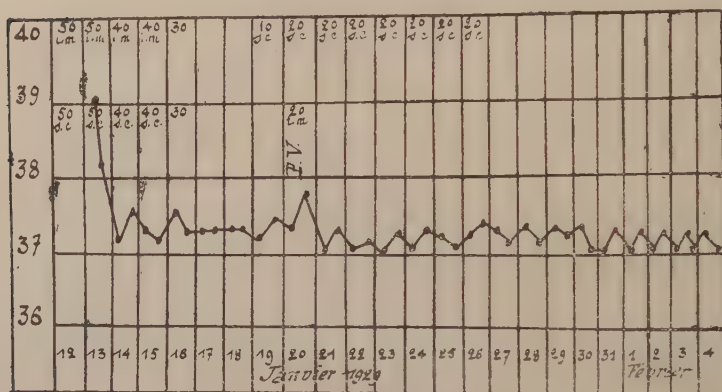


Fig. 5

Cette paralysie ne se généralise pas mais l'enfant restant pâle on continue le traitement opothérapique auquel on ajoute le 5 février une quantité journalière de 15 centigrammes de protoxalathe de fer. Les 19, 20 et 21 février, on réinjecte 60 cmc. de sérum. L'enfant sort guéri le 6 mars, n'ayant jamais fait d'accident sérique ni de complication d'aucune sorte.

Voici donc un nouveau cas d'angine maligne indiscutable guérie sans accident fâcheux, grâce à la prolongation de la sérothérapie et dans lequel il nous aurait

paru dangereux d'espérer la guérison spontanée de la paralysie du voile.

- Obs. XI. — L'enfant Syl... Renée, âgée de 8 ans $1/2$ entre le 21 février avec le diagnostic d'angine diphtérique. En effet on constate, engainant la base de la luette et s'étendant sur une grande partie de la région médiane

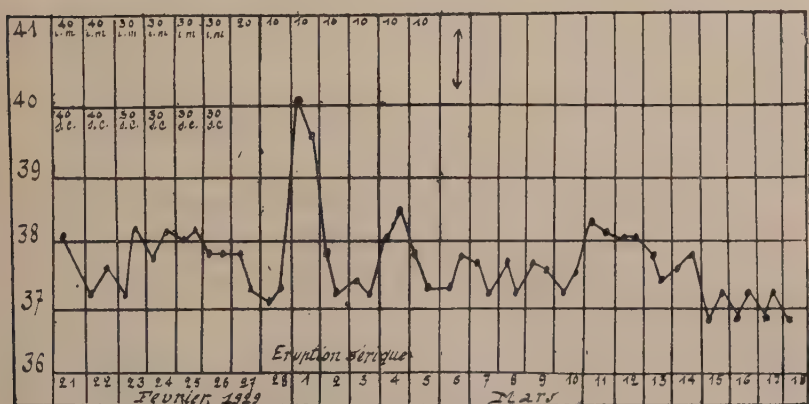


Fig. 6

du voile, la présence d'une ulcération recouverte de fausses membranes. Tout autour la muqueuse est rouge, boursoufflée, œdématisée. [L'haleine est fétide, grosse adénopathie cervicale bilatérale. Si la température est subnormale le teint, le facies de l'enfant dénotent une intoxication grave. L'examen microscopique d'un frottis sur lame montre la présence de fuso-spirilles, la culture sur sérum de bœuf coagulé celles de bacilles de Loeffler. Il s'agit d'une association d'angine diphtérique

et d'angine de Vincent. On injecte 80 cmc. de sérum les deux premiers jours, 60 cmc. les quatre jours suivants, puis 80 cmc. qu'on répartit sur une semaine. L'enfant a fait des phénomènes sériques qui ont duré une douzaine de jours, sans grosse élévation thermique d'ailleurs et sort le 19 février complètement guéri.

Obs. XII. — L'enfant Bou... Raymonde, âgée de 7 ans, entre le 27 janvier 1929. Depuis trois jours elle se plaint de la gorge et à l'examen on constate la présence de fausses membranes recouvrant la luette et toute la région amygdalienne droite. Adénopathie cervicale gauche. Présence de bacilles diphtériques.

Les deux premiers jours on injecte 80 cmc. de sérum, 60 le 3^e jour, 40 les 4^e et 5^e jours puis pendant 8 jours on fait une injection quotidienne de 10 cmc. Le 9^e jour survient une paralysie du voile, cette paralysie ne s'est pas étendue. Il n'a pas été fait d'autre injection sérique mais on a institué à ce moment le traitement adjuvant : strychnine-surrénale qui a été continué jusqu'à la veille de la sortie de l'enfant. Accidents sériques sans gravité. L'enfant sort complètement guéri le 17 mars sans avoir fait aucune autre complication.

Obs. XIII. — L'enfant Ben... Jeanne, âgée de 9 ans 1/2, entre le 19 janvier. Depuis la veille disent ses parents, elle se plaint d'un violent mal de gorge. L'examen de la cavité bucco-pharyngée décèle la présence de fausses membranes recouvrant les deux régions amygdaliennes. Adénopathie cervicale gauche. Fétidité de l'haleine. En-

semencement positif. Avant l'entrée à l'hôpital il a été fait en ville 20.000 unités de sérum désalbuminé.

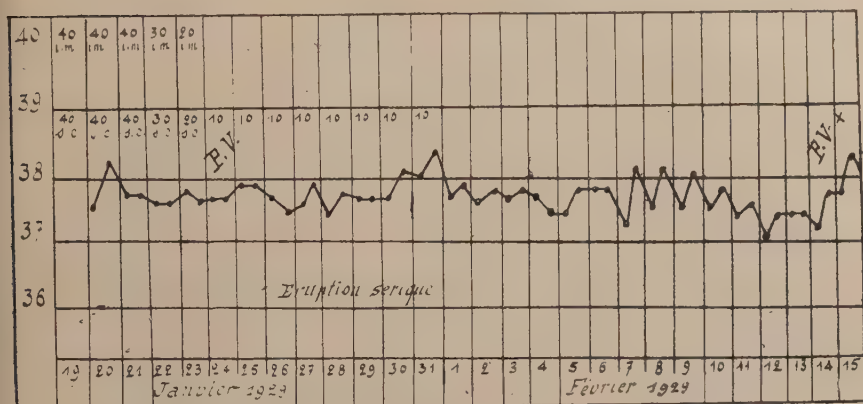


Fig. 7

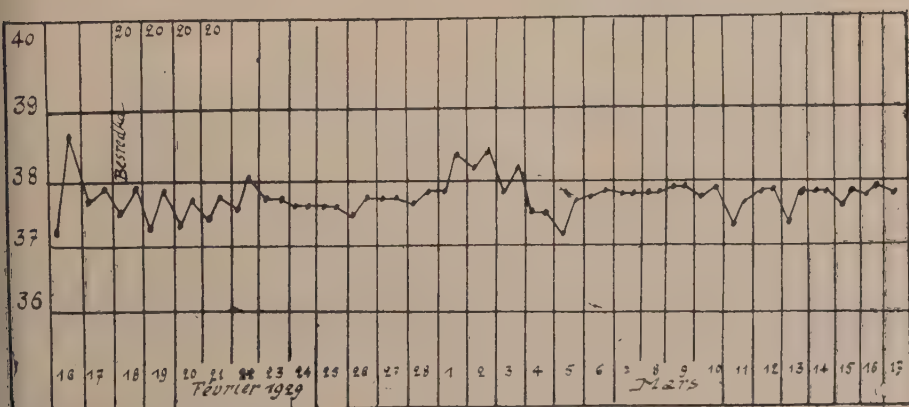


Fig. 8

Les deux premiers jours, l'enfant reçoit 80 cc. de sérum, 60 le 3^e jour, 40 le 4^e puis pendant 8 jours,

chaque jour 10 cc. Sur ces entrefaites, l'enfant a fait vers le 6^e jour, une paralysie du voile. 7 jours après l'entrée, apparition d'une éruption sérique accompagnée de très légère ascension thermique et qui dure une huitaine de jours. Dans la suite, la paralysie du voile semble s'atténuer lorsque vers le 16 février le nasonnement augmente et les liquides refluent davantage par le nez. A ce moment, on reprend la sérothérapie et du 18 au 22 février on réinjecte 80 cc. de sérum, le 24 février apparition fugace d'une éruption sérique qui ne dure pas plus de 24 heures. L'enfant sort complètement guérie le 17 mars sans avoir fait d'autres complications.

Obs. XIV. — L'enfant Men... Georgette, âgée de 6 ans $1/2$, entre le 2 février. Elle serait malade depuis deux jours. A l'examen on constate la présence de fausses membranes occupant les deux amygdales et la région de la luette. Il y a en même temps adénopathie cervicale bilatérale. On injecte le premier jour, 80 cc. de sérum, 60 le second et troisième jour, puis on continue jusqu'au 14^e jour des injections de 20 et de 10 cc. Le 9 février, l'enfant fait une paralysie du voile et on institue à ce moment le traitement sérothérapique. L'enfant guérit sans autre complication et sort de l'hôpital le 18 mars.

Obs. XV. — L'enfant Fa... Marcel entre le 12 février. Il est malade depuis cinq jours. Son aspect est semblable aux précédents, c'est-à-dire rappelle le tableau de l'an-

gine diphtérique grave. Traitement sérothérapique pendant 12 jours. L'enfant sort le 8 mars complètement guéri.

Nous pourrions citer d'autres observations analogues qui ne seraient qu'une redite continuelle. Nous tenons simplement à faire remarquer que si nous sommes obligé d'injecter parfois de fortes doses, nous sommes cependant un peu au-dessous des doses maxima 1200 à 1500 cc. exigées par la méthode officielle. Cependant nous avons l'impression de guérir ainsi une forte proportion d'angines malignes, de prévenir l'apparition des accidents tardifs, des paralysies secondaires et grâce à la prolongation de la sérothérapie, celle d'avoir guéri des cas qui semblaient désespérés.

CONCLUSIONS

1° Le taux de mortalité par diphtérie s'est accru depuis 1925.

2° Ce pourcentage reste cependant inférieur aux chiffres initiaux donnés par la statistique de Bayeux indiquant les résultats des premiers essais de sérothérapie antidiphtérique.

3° Ce pourcentage est comparable à celui des épidémies de 1902-03 et de 1911 mais il se retrouve pendant un plus grand nombre d'années consécutives.

4° Parmi les raisons qui pourraient expliquer cette mortalité, on peut invoquer une plus grande virulence du bacille diphtérique, une plus grande fréquence des infections associées surtout pneumococciques, enfin une grande mortalité observée dans les formes larvées de la diphtérie et chez les simples porteurs de germes.

5° Dans les diphtéries communes, un traitement de trois à cinq jours suffit presque toujours à guérir complètement la diphtérie.

6° Dans les diphtéries malignes, il y a intérêt à prolonger systématiquement cette sérothérapie pendant 12 à 15 jours et exceptionnellement même davantage.

7° On peut sans inconvénient grave injecter du sérum à un enfant présentant des accidents sériques pourvu que l'on fasse des injections subintrantes.

Dans la majorité des cas, ces accidents ne semblent guère influencés et suivent une évolution en tous points parallèle à celle qu'ils présentent lorsqu'ils se produisent après une seule injection.

Jamais nous n'avons ainsi observé d'accidents particulièrement fâcheux.

8° Chaque fois que l'examen de l'enfant fera croire à la possibilité d'accidents toxiques, on poursuivra ou on reprendra le traitement sérothérapique.

Vu le Doyen, *Vu, le Président de la thèse*
H. ROGER. LEREBoullet.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

OUVRAGES CONSULTÉS

ABT. — Le titre antitoxique et la valeur thérapeutique des sérums antidiphtériques (*Bull. Institut Pasteur*, 30 avril, 15 mai 1922).

AVIRAGNET et LUTEMBACHER. — Troubles et compl. cardiaques dans la diphtérie (*Journal médical français*, janvier 1920).

AVIRAGNET, WEILL-HALLÉ, P. L. MARIE. — Diphtérie dans *Nouveau traité de médecine Roger, Vidal, Teissier* (Masson, 1928).

BABONNEIX. — Nouvelles recherches sur les paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1903).

BAGOT. — Sérothérapie intensive dans la prévention et le traitement des paralysies diphtériques (*Thèse Paris*, 1926).

BAYEUX. — La diphtérie avant et depuis 1894 avec les résultats statistiques de la sérothérapie sur 230.000 cas.

BRIC. — L'influence des doses massives de sérum antidiphtérique sur la mortalité dans la diphtérie pharyngée (*Soc. Biologie*, 1925, p. 1189).

BOSC. — Les hautes doses dans le sérum antidiphtérique (*Arch. de Méd. des Enfants*, décembre 1918).

CHEVALLEY. — Etudes sur la diphtérie du nouveau-né et du nourrisson (*Thèse Paris*, 1922).

CLÉMENT. — La maladie sérique (*Progrès médical*, 28 novembre 1925).

COMBY. — Les doses de sérum dans la diphtérie (*Presse Médicale*, 24 janvier 1918).

DEGUY et WEILL-HALLÉ. — *Manuel pratique du traitement de la diphtérie* (Masson, 1902).

GAUTHIER. — La diphtérie à l'hôpital Trousseau en 1909 (*Thèse*, 1910).

GERVAISE. — Les infections méningococciques au cours de l'épidémie de diphtérie de 1926-1927.

GRENET et DELARUE. — Remarques sur la sérothérapie antidiphtérique. Action comparée de divers sérums (*Soc. Méd. des Hôp.*, février 1927).

LEREBOULLET. — L'angine diphtérique maligne et son traitement (*La Pédiatrie*, juin 1922).

LEREBOULLET. — L'épidémie récente de diphtérie et les causes de sa gravité (*Académie de Méd.*, 10 mai 1927).

LEREBOULLET. — Le traitement actuel de la diphtérie, (Laflamme, Québec, 1928).

LEREBOULLET et BOULANGER-PILET. — Manuel clinique et thérapeutique de la diphtérie (Baillière, 1928).

LEREBOULLET et DAVID. — Pneumococcie et diphtérie (*Soc. de Pédiastrie*, 5 avril 1927).

LEREBOULLET GOURNAY et PIERROT. — La conduite actuelle du traitement des angines et des paralysies diphtériques (*Jour. Méd. Franç.*, octobre 1926).

LESNÉ et Ch. RICHET fils. — Les accidents sériques et leur traitement (*Jour. Méd. Franç.*, janvier 1913).

MARFAN. — Leçons cliniques sur la diphtérie (Masson, 1905).

MARTIN et DARRÉ. — Traitement de la diphtérie par le sérum antidiphtérique (*Jour. Méd. Franç.*, janvier 1920).

MARTIN et LOISEAU. — L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine (*Jour. Méd. Franç.*, octobre 1926).

THOMAS. — Sérothérapie intensive dans le traitement des angines diphtériques graves et des paralysies (*Thèse Paris*, 1909).

Roux. — La sérumthérapie de la diphtérie (*Bulletin Médical*, 29 décembre 1894).

Roux Mlle. — Les porteurs de germe dans l'épidémie actuelle de diphtérie (*Thèse Paris*, 1928).

VEILL-HALLÉ. — Voie d'introduction et posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la diphtérie.

1929 Saint-Amand (Cher). — Imprimerie A. CLERC.
